

В.М. ЕРМОЛЕНКО,  
Н.А. МИХАЙЛОВА,  
С. БАТЭРДЭНЭ

РМАПО Росздрава,  
Москва

# Мирцера в лечении анемии у больных преддиализной диабетической нефропатией

*Для специалистов (терапевтов, нефрологов, эндокринологов и др.), имеющих отношение к лечению нефропатий, 2002 год ознаменовался появлением наднормативного понятия – хроническая болезнь почек (ХБП).*

**П**онятие ХБП подразделяется на основании скорости клубочковой фильтрации (СКФ) течение любого почечного заболевания на 5 стадий, которые приведены в таблице.

У больных первых двух стадий, которые предлагают объединить в одну, СКФ остается не сниженной и ХБП диагностируется на основании изменений в анализах мочи (например, микроальбуминурия) или структурных изменений почечной ткани.

У больных с III стадией ХБП сохраняющаяся более 3 месяцев депрессия СКФ чаще всего является отражением патологии почек, но в ряде случаев, оставаясь стабильной, может быть следствием возрастных изменений.

Больные с величиной СКФ от 30 до 15 мл/мин (IV стадия) – это пациенты с преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН), а большинство больных с СКФ < 15 мл/мин (V стадия) нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Число больных с ХБП, диагностированной на основании упомянутых критериев, неожиданно оказалось весьма значительным (в США более 26 млн человек, 16% популяции), подчеркивая значение нефрологии среди других терапевтических специальностей и не только ее лечебного, но и профилактического звена, направленного на предупреждение или замедление развития уремии, поскольку на проведение ЗПТ расходуются серьезные средства, например в США 25-30 млрд долл. ежегодно.

Из таблицы также видно, что далеко не все больные с III стадией ХБП доживают до ЗПТ, умирая в первую очередь от сердечно-сосудистых осложнений. Эти осложнения особенно часто наблюдаются у боль-

ных с сахарным диабетом (СД) и диабетической нефропатией (ДН). ДН развивается у 30-40% больных как с СД типа 1, так и СД типа 2, и является в настоящее время основной причиной терминальной уремии у больных, поступающих на ЗПТ (26, 28). Согласно N. Lameire (18), в США у 50% больных перевод на ЗПТ обусловлен ДН и, хотя возможности лечения больных СД в последние годы значительно улучшились, а летальность неуклонно снижается, ожидаемое увеличение числа больных особенно СД типа 2 не позволяет надеяться на уменьшение числа случаев ДН.

Гипорегенераторная нормоцитарная анемия с признаками гемолиза и дефицита железа наблюдается у 55-80% больных с предтерминальной уреемией, но встречается и на более ранних стадиях ХБП при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин. По данным W. McClellan и соавт. (23), встречаемость анемии составляет 26,77% у больных I-II стадиями ХБП, 41,6% в III стадии, 53,6% – IV и 75,5% – в V.

Развитие анемии у больных с ХПН зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются супрафизиологический гемолиз, обусловленный влиянием на эритроциты уремического окружения, оккультные (микрочрвотечения в желудочно-кишечный тракт) и явные кровопотери (взятие анализов), дефицит железа и витаминов (фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub>), однако основную роль играет дефицит эндогенного эритропоэтина (ЭРП) – синтезируемого в почках гормона (фактически фактора

**Мирцера является препаратом с уникальными фармакокинетическими свойствами, позволяющими поддерживать стабильный уровень гемоглобина у больных ХБП IV и V стадии с введением препарата 1 раз в 4 недели. Препарат одинаково эффективен у больных различного пола и возраста, а также у пациентов разной расовой принадлежности. СД не снижает эритропоэтическую активность Мирцеры. Ее использование позволяет экономить рабочее время персонала центров диализа и уменьшить стоимость лечения больных.**

Таблица. Стадии ХБП

Стадии	СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	План действий	Распространенность в популяции, %
I	≥ 90	Диагностика и лечение патологии почек, лечение сопутствующих заболеваний	3,3
II	60-90	Оценка скорости прогрессирования	3
III	30-60	Выявление и лечение осложнений	4-5
IV	15-30	Комплексная нефропротекция	0,4
V, ХПН	< 15	Заместительная почечная терапия	0,4

роста) с молекулярной массой 30,4 кДа, – в отсутствие которого нарушается дозревание эритроидных предшественников в эритроциты.

У больных ДН вследствие выраженных морфологических изменений тубулоинтерстиция, симпатической нейропатии, локального накопления провоспалительных цитокинов и конечных продуктов гликирования нарушается сенсорная функция индуцируемого гипоксией фактора (HIF- $\alpha$ ), ответственного за транскрипцию генов ЭРП в интерстициальных фибробластах, и уменьшается число интерстициальных фибробластов. Нарушение сенсорной функции HIF- $\alpha$  является причиной более частого развития анемии у больных СД даже с минимальными нарушениями функции почек (при СКФ > 80 мл/мин), поскольку продукция ЭРП перестает соответствовать запросам организма (2, 12, 34, 35). Оксидативный стресс, свойственный СД, и гипергликемия, уменьшая стабильность HIF- $\alpha$ , нарушают в конечном итоге продукцию ЭРП (8).

Ингибиторы АПФ и БРА, снижающие активность РАС и, следовательно, реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах (уменьшение потребности в кислороде) и повышающие интерстициальный кровоток (снижение гипоксического стимула), также могут нарушать синтез эндогенного ЭРП (21).

Другие используемые при СД препараты способны усугублять анемию у больных ДН. Согласно R. Vergia и соавт. (4), пиоглитазон оказывает умеренно выраженный супрессивный эффект на костный мозг и тем самым снижает гемоглобин и гематокрит у больных СД.

Анемия отягощает микро- и макрососудистые экстраренальные осложнения как СД, так и течение самой ДН. Еще на заре клинического применения рекомбинант-

ного человеческого эритропоэтина (рчЭРП) было показано, что в отличие от экспериментальных животных лечение стимулирующими эритропоэз препаратами не снижает остаточную функцию почек, а ее ухудшение, отмеченное в ряде исследований, связано с недостаточным контролируемой артериальной гипертензией, индуцируемой рчЭРП. В то же время, по данным мультицентрового исследования IDNT (Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial), у больных ДН с исходно более низкими значениями гемоглобина быстрее развивалась терминальная уремия (20). Низкие значения гемоглобина предопределяли ускоренное снижение СКФ даже в отсутствие заметной протеинурии (3). Основным фактором, ускоряющим прогрессирование ХПН при анемии, считается гипоксия, индуцирующая экспрессию факторов роста, продукцию цитокинов и усугубление фиброза интерстиция (25).

В общей популяции сердечно-сосудистые осложнения являются важнейшей причиной morbidity и летальности, увеличивая риск развития сердечной недостаточности и инсульта. У больных СД и особенно при сочетании СД и ХБП даже с минимальным нарушением функции почек частота сердечно-сосудистой патологии увеличивается в 2-6 раз. По данным A. Collins (10), риск летальных сердечно-сосудистых осложнений при СД по сравнению с популяционным увеличивается на 50%, при анемии – на 100%, при сочетании СД и анемии – на 240%. Сочетание анемии, почечной недостаточности и сердечно-сосудистой патологии P. McCullough и N. Leptor (24) называют смертельным треугольником (the deadly triangle). При СД и ДН развитие сердечно-сосудистой патологии обусловлено сочетанием

традиционных и нетрадиционных факторов риска, среди которых анемия индуцирует развитие ГЛЖ и, усугубляя ишемию, способствует фиброзу миокарда, а нарушения липидного обмена ускоряют развитие атеросклероза.

Свойственная СД микроангиопатия является причиной развития диабетической ретинопатии, усугубляющейся под влиянием анемии (27, 31). Согласно Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ретинопатия развивается в 2-5 раз чаще при гемоглобине менее 12 г/дл (34). На фоне коррекции анемии рчЭРП у больных СД нередко улучшается зрение, причем эффект рчЭРП обусловлен как благоприятными метаболическими сдвигами и уменьшением гипоксии, так взаимодействием ЭРП со специфическими рецепторами на клетках сетчатки (32).

В эксперименте у больных с преддиализной ХБП лечение рчЭРП облегчало и даже предупреждало диабетическую полинейропатию не только вследствие коррекции анемии, но и за счет нейропротективных и нейротрофических эффектов препарата (6, 16). Изъязвление стоп (диабетическая стопа) развивается у 15% больных СД, обуславливая 20% всех госпитализаций. Анемия из-за негативного влияния на процессы заживления увеличивает риск ампутации нижних конечностей (1) и пролонгирует послеоперационную реабилитацию (19).

Приведенные данные однозначно свидетельствуют о необходимости ранней и адекватной коррекции анемии у больных ДН вне зависимости от стадии заболевания.

В соответствии с последними международными Рекомендациями (7), содержание гемоглобина в крови больных как с преддиализной ХБП, так и на ЗПТ должно быть не менее 11 г/дл, в то время

как верхний предел точно не огорен. Понятно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами, к которым принадлежит большинство больных СД типа 2, он не должен превышать 12,0 г/дл, так как увеличение вязкости крови за счет увеличения числа эритроцитов способно спровоцировать инфаркт миокарда и другие тромбофилические осложнения.

Коррекция анемии у больных ХБП и при других ЭРП-дефицитных состояниях производится рчЭРП в сочетании с препаратами железа. По показаниям дополнительно могут быть назначены фолиевая кислота, L-карнитин, витамины B<sub>12</sub> и С.

25 лет назад первые короткодействующие препараты рчЭРП больным на ЗПТ вводили внутривенно трижды в неделю после очередной процедуры гемодиализа. В последующем больным с преддиализной ХПН и на лечении перитонеальным диализом рчЭРП стали вводить подкожно 1 раз в неделю, а создание эритропоэтинов с продленным периодом полувыведения позволило, не снижая эритропоэтического ответа, инъектировать рчЭРП 1 раз в 2 недели и даже 1 раз в месяц. Если у Дарбэпоэтина, одного из этих препаратов, пролонгирование времени циркуляции было достигнуто увеличением остатков сиаловых кислот (с 14 до 22), присоединенных к белковой части молекулы ЭРП, яв-

ляющегося гликопротеином, то при создании Мирцеры использован совершенно другой принцип, обеспечивающий длительную циркуляцию препарата.

По технологии, разработанной компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош», к молекуле эпоэтина-β, широко применяемого в России и других странах под названием Рекормон, присоединен метоксиполиэтиленгликоль – вещество с молекулярной массой 30 кДа, что фактически удвоило массу молекулы ЭРП, увеличив период его полувыведения до 130 ч. Другой особенностью Мирцеры является взаимодействие препарата со специфическими ЭРП рецепторами (ЭРПР), локализованными главным образом на эритроидных предшественниках.

В физиологических условиях одна молекула ЭРП взаимодействует с 2 ЭРПР, вызывая интернализацию комплекса ЭРП-ЭРПР, активизацию внутриклеточного сигнала и в дальнейшем деградацию комплекса. В результате утрачивается возможность взаимодействия ЭРПР с другими молекулами ЭРП.

Сродство Мирцеры к ЭРПР в 50 раз меньше, чем эпоэтина-β и, стимулируя рецепторы, Мирцера не вызывает интернализации ЭРПР, благодаря чему одна молекула препарата способна взаимодействовать с несколькими парами рецепторов, возбуждая внутриклеточный сигнал.

По механизму действия Мирцера является активатором эритропоэтиновых рецепторов длительного действия (С.Е.Р.А.).

В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность Мирцеры как в эксперименте, так и у больных с преддиализной и диализной ХПН. В опытах на мышах подкожное однократное введение Мирцеры в дозе 20 мкг/кг сопровождалось в 2 раза более высоким ретикулоцитозом, чем введение эпоэтина-β (33). У 42 здоровых испытуемых период полувыведения Мирцеры составил 100-164 ч, а отношение клиренс/биодоступность равнялось 0,64-0,68 мл/ч/кг (14).

В мультицентровом исследовании ARSTOS (Administration of С.Е.Р.А. in CKD Patients to Treat Anemia with Twice-monthly Schedule) 162 больных с ХБП III-IV стадии получали подкожно Мирцеру 1 раз в 2 недели и в последующем 1 раз в месяц. Достижение целевых значений гемоглобина и гематокрита (адекватный эритропоэтический ответ) зарегистрировано у 97,5% пациентов (22). В другом исследовании у больных ХБП, ранее не получавших рчЭРП, Мирцеру (доза 0,15; 0,30 и 0,60 мкг/кг) вводили подкожно 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели и 1 раз в 3 недели. Уровень гемоглобина у больных к концу периода наблюдения составил 11,2, 11,6 и 11,7 г/дл. Препарат не ускорял прогрессирование ХПН. Эффективность Мирцеры подтверждена в многочисленных исследованиях у больных на гемодиализе и перитонеальном диализе как при подкожном, так и внутривенном введении (5, 17).

С учетом результатов упомянутых исследований безопасность Мирцеры оценена суммарно у 1789 больных ХБП. Частота нежелательных реакций (артериальной гипертензии, диареи, головной боли, болей в спине и конечностях) оказалась практически такой же, как у 948 больных группы сравнения, лечившихся короткодействующими эпоэтинами.

Впервые S. Fishbane и S. Berus (13) обратили внимание, что у диализных больных уровень гемоглобина не остается стабильным, а колеблется вокруг целевых значений,

**По технологии, разработанной компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош», к молекуле эпоэтина-β, широко применяемого в России и других странах под названием Рекормон, присоединен метоксиполиэтиленгликоль – вещество с молекулярной массой 30 кДа, что фактически удвоило массу молекулы ЭРП, увеличив период его полувыведения до 130 ч. Другой особенностью Мирцеры является взаимодействие препарата со специфическими ЭРП рецепторами (ЭРПР), локализованными главным образом на эритроидных предшественниках. Сродство Мирцеры к ЭРПР в 50 раз меньше, чем эпоэтина-β и, стимулируя рецепторы, Мирцера не вызывает интернализации ЭРПР, благодаря чему одна молекула препарата способна взаимодействовать с несколькими парами рецепторов, возбуждая внутриклеточный сигнал. По механизму действия Мирцера является активатором эритропоэтиновых рецепторов длительного действия (С.Е.Р.А.).**



**МИРЦЕРА**<sup>®</sup>  
метоксиполиэтиленгликоль - эпоэтин бета

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ**

## НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ



### ВСЕ СЛОЖНОЕ СТАНОВИТСЯ ПРОСТЫМ

- ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ НА ВСЕХ СТАДИЯХ ХБП<sup>1, 2</sup>
- ВСЕГО 1 ИНЪЕКЦИЯ В МЕСЯЦ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОГО УРОВНЯ Hb<sup>3, 4, 5</sup>

1. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:337-347.

2. Am J Kid Dis 2007;50(6):989-1000.

3. Lancet 2007;370:1415-21.

4. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:637-646.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата МИРЦЕРА<sup>®</sup>

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2,  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru




причем на каждого больного в год приходится 3,1 отклонения, а их амплитуда достигает 2,51 г/дл. В последующем выяснилось, что отклонения, особенно в сторону снижения, сочетаются с большей частотой сопутствующей патологии, госпитализаций (11) и даже летальности (15). Фармакокинетика Мирцеры однотипна как при подкожном, так и внутривенном введении (9), что обеспечивает стабильный без выраженных колебаний уровень гемоглобина. По результатам анализа исследований AMICUS, MAXIMA и PROTOS установлено, что у 65,5-75,6% больных, лечившихся Мирцерой, амплитуда колебаний уровня гемоглобина не превышала 1%. У препаратов сравнения стабильность гемоглобина также обеспечивалась в 67,0-72,2%.

Стабильный уровень гемоглобина избавляет от необходимости корригировать дозу препарата, экономия времени персонала. Фактически Мирцеру можно вводить всего 12 раз в год.

Введение корригирующих анемию препаратов и затраты времени на введение определяют в значительной степени общую стоимость ЗПТ. На введение эпоэтинов 98 больным на диализе за год суммарно тратится в Германии 78 рабочих дней, в Великобритании 113 дней, в США – 112 дней (29, 30). В денежном выражении эти затраты составляют 17031 евро, 18739 фунтов стерлингов и 48661 американских долларов. При полном переходе на лечение Мирцерой с кратностью введения 1 раз в течение 4 недель экономия времени персонала в

пересчете на 100 больных составила бы в Германии 43 дня и в Великобритании – 37 дней, а расходы центров гемодиализа сократились бы на 58% и 35%.

Таким образом, Мирцера является препаратом с уникальными фармакокинетическими свойствами, позволяющими поддерживать стабильный уровень гемоглобина у больных ХБП IV и V стадии с введением препарата 1 раз в 4 недели. Препарат одинаково эффективен у больных различного пола и возраста, а также у пациентов разной расовой принадлежности. СД не снижает эритропоэтическую активность Мирцеры. Ее использование позволяет экономить рабочее время персонала центров диализа и уменьшить стоимость лечения больных. 

## Литература

- Akanji A. Factors influencing the outcome of treatment of foot lesions in Nigerian patients with diabetes mellitus. *QJM.*, 1989; 73: 1005-14.
- Astor B., Munter P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch intern. Med.*, 2002; 162: 1401-1408.
- Babazono T., Hanai K., Suzuki K. et al. Lower hemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia*, 2006; 49: 1387-1393.
- Berria R., Glass Z., Mahankali A. et al. Reduction in hemoglobin and hematocrit following pioglitazone treatment is not hemodilutional in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Therapy*, 2007; 82: 275-281.
- Besarab A., Salifu M., Lunde N. et al. Efficacy and tolerability intravenous continuous erythropoietin receptor activator: 19 week phase II multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic kidney disease. *Clin. Ther.*, 2007; 29: 629-639.
- Bianchi R., Buyukakilli B., Brines M. et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2004, 101: 823-828.
- Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guidelines for the management of anemia associated with chronic kidney disease. *Kidney int.*, 2008; 74, Suppl. 11: 1-24.
- Catrina S., Okamoto K., Pereira T. et al. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1 alpha protein stability and function. *Diabetes*, 2004; 53: 3226-3232.
- Chanu P., Gleschke R., Dougherty F. Pharmacokinetics of C.E.R.A. and stable maintenance of hemoglobin (Hb) levels with once-monthly dosing in patients with chronic kidney disease (CKD). *NDT*, 2007; 22, Suppl. 6: 342.
- Collins A. The hemoglobin link to adverse outcome. *Advanced studies in Medicine*, 2003; 3: S194-S197.
- Ebben J., Gilbertson D., Foley R., Collins A. Hemoglobin level variability associations with comorbidity, intercurrent events and hospitalization. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1: 1205-1210.
- Elachkar T., Ohmit S., Grimm R. et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency. *Diabetes*, 2002; 51: 224.
- Fishbane S., Berus J. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney int.*, 2005; 68: 1337-1343.
- Fishbane S., Pannier A., Liogier X. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methoxy polyetylen glycolepoetin beta are unaffected by the site of subcutaneous administration. *J. Clin. Pharmacol.*, 2007; 47: 1390-1397.
- Gilbertson D., Ebben J., Foley R. et al. Hemoglobin level variability associations with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 133-138.
- Hassan K., Simri W., Rubenchik I. et al. Effect of erythropoietin therapy on polyneuropathy in predialysis patients. *J. Nephrology*, 2003; 16: 121-125.
- Klinger M., Arias M., Vargemezis V. et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoietin beta administered every 2 weeks compared with epoietin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007; 50: 989-1000.
- Lameire N. Diabetes and diabetic nephropathy – a worldwide problem. *Acta diabetol.*, 2004; 41, Suppl 1: 3-5.
- Lavery L., Houtum W., Armstrong D. Institutionalization following diabetes-related lower extremity amputation. *Am. J. Med.*, 1997; 103: 383-388.
- Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 851-860.
- Macdougall I. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers in the response to epoetin. *NDT.*, 1999; 14: 1836-41.
- Macdougall I., Walker R., Provenzano R. et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of randomized clinical trial. *Clin. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 337-347.
- McClellan W., Jurkovic C., Abramson J. The epidemiology and control of anemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35, Suppl. 3: 58-65.
- McCullough P., Leptor N. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency and cardiovascular disease: implication for prognosis and treatment. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2005; 6: 1-10.
- Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: final common pathway to end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 17-25.
- Parving H. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney int.*, 2001; 60: 2041-2055.
- Qiao Q., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J. Clin. Epidemiol.*, 1997; 50, 153-158.
- Remuzzi G., Schieppati A., Ruggeneti P. Clinical practice. Diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 1145-1151.
- Saneressig U., Sapede C., De Cock E. Time and cost for anemia management with erythropoietic stimulating agent in patients on hemodialysis. *NDT*, 2007; 22, Suppl. 56, 347-348.
- Schiller B., Doss S., De Cock E. et al. Activity based cost analysis of in-center anemia treatment in hemodialysis patients. *NKF 2007 Spring Clinical Meeting. Orlando*, 2007, abstr. 248.
- Shorb S. Anemia and diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1985; 100: 434-436.
- Siren A., Fratelli M., Brines M. et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemic metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2001, 98, 4044-4049.
- Tare N., Pill J. Haselbeck A. Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of CERA (continuous erythropoietin receptor activator), a new erythropoietic agent for anemia management in patients with kidney disease. *NDT*, 2003; 18, Suppl. 4: 166.
- Thomas M., Cooper M., Tsalamandris C. et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch. intern. Med.*, 2005; 165, 466-469.
- Thomas M., Maclsaac R, Tsalamandris C. et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet. Care* 2003; 26: 1164-1169.
- Zou A., Cowley A. Reactive oxygen species and molecular regulation of renal oxygenation. *Acta Physiol. Scand.*, 2003; 179: 233-241.